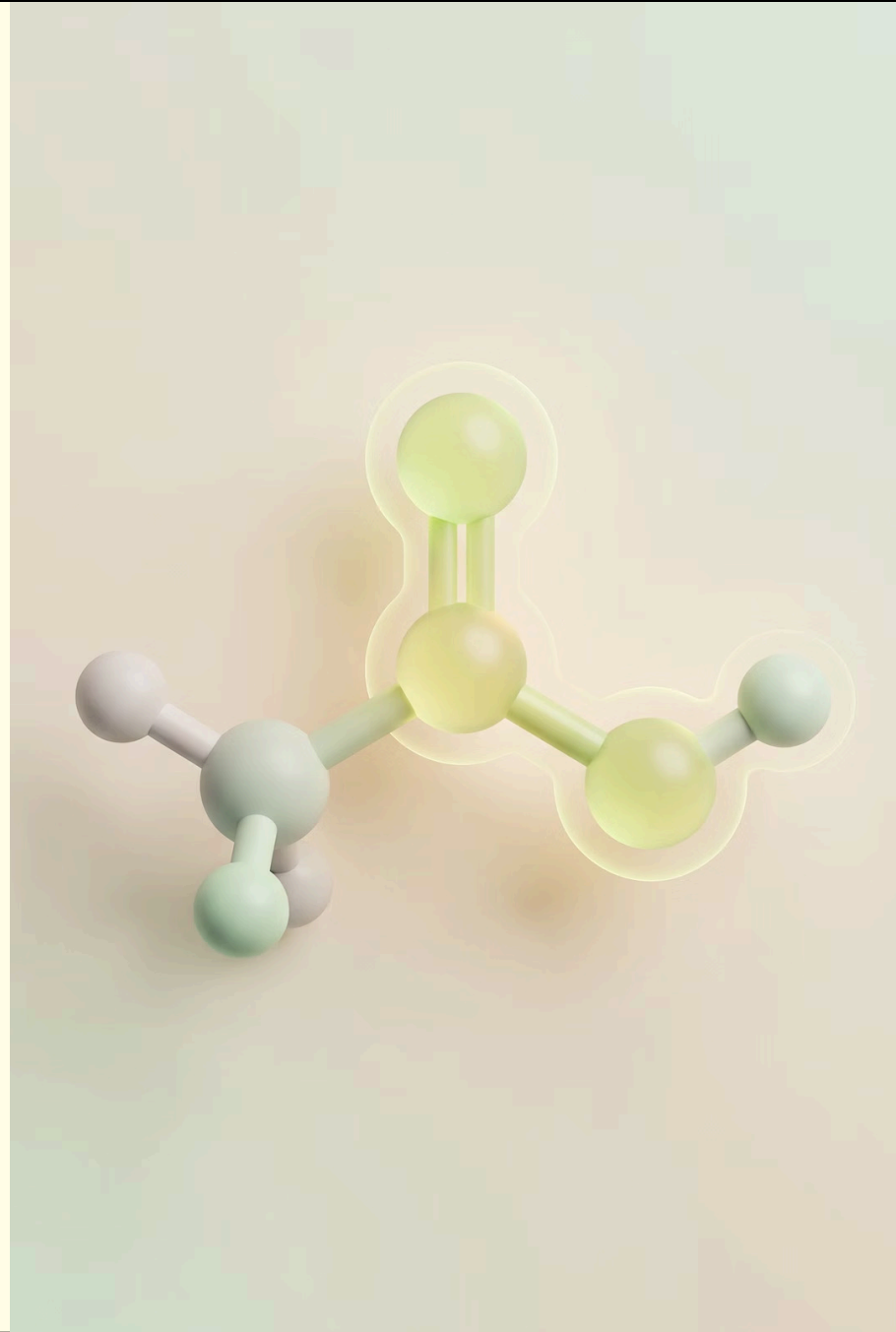
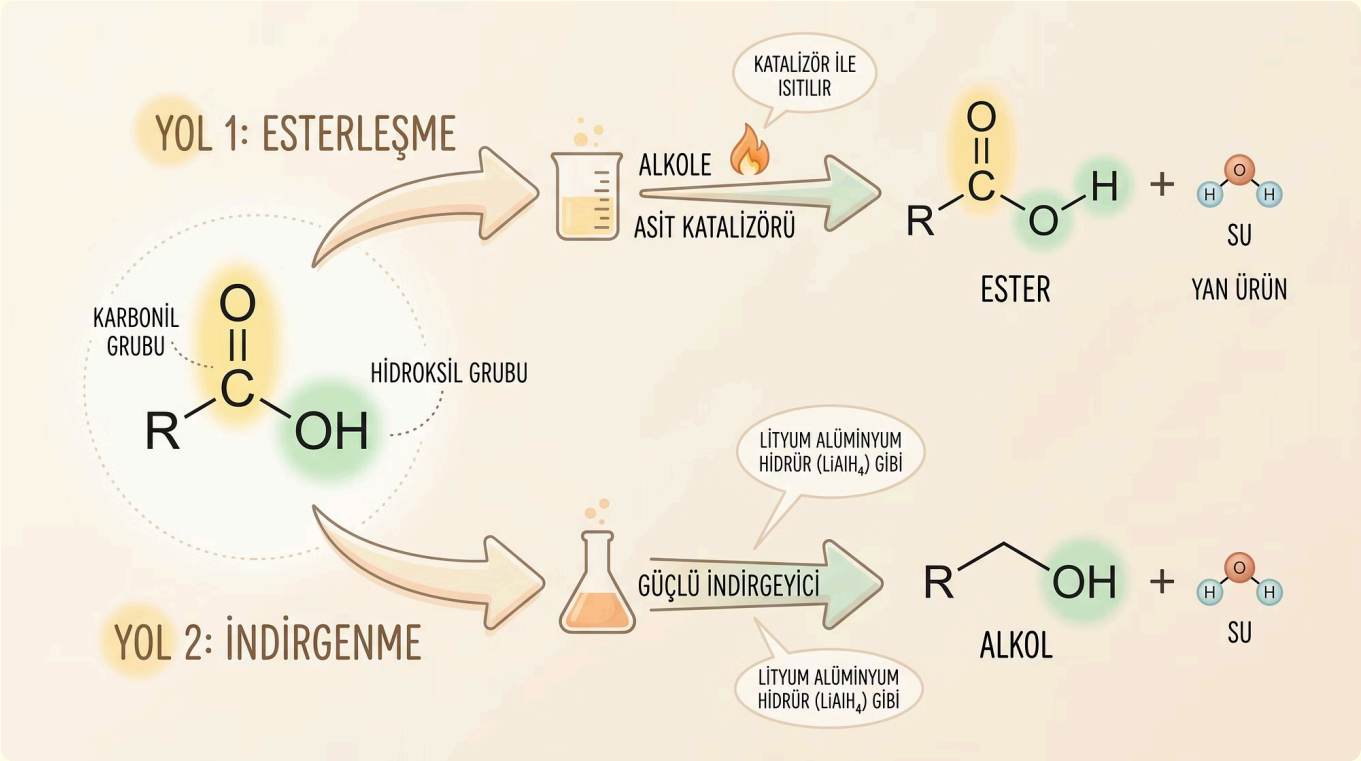
Karboksilik Asit Tepkimeleri

Ders Sunumu

TERADİGMA





Karboksilik Asit Nedir?

Bir karbon atomuna hem karbonil (C=O) hem de hidroksil (-OH) grubunun bağlandığı özel bir geometrik tasarım

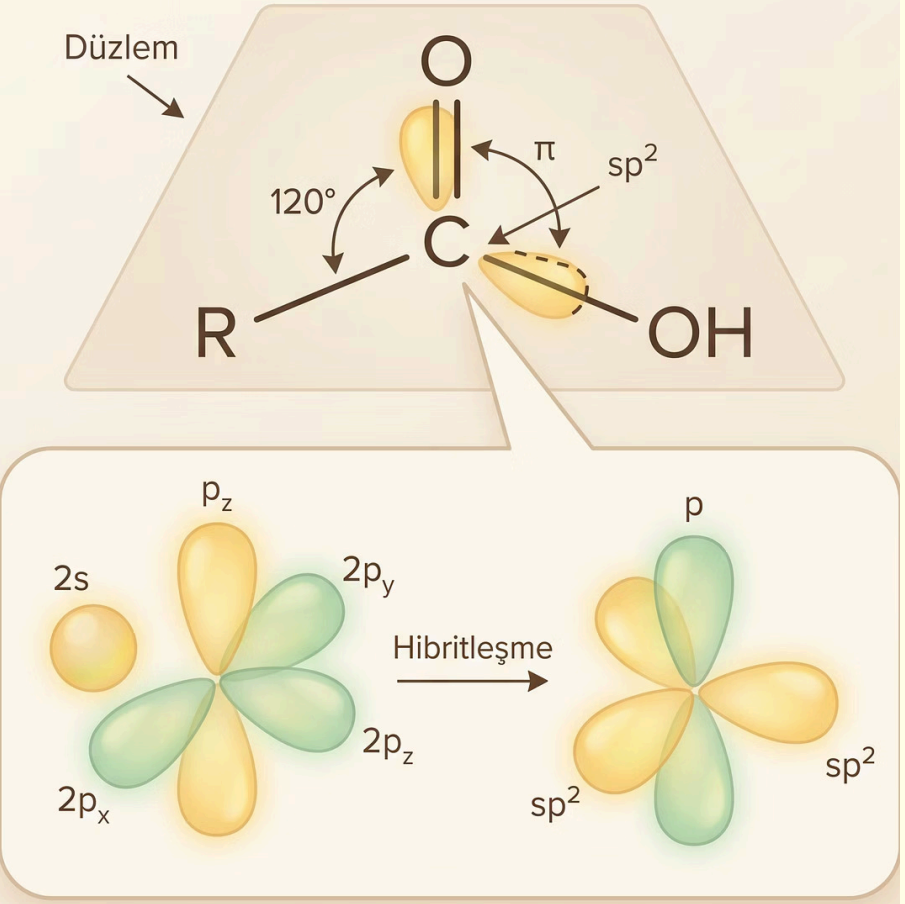
Yapısı gereği iki temel dönüşüm yoluna girmeye uygun programlanmıştır.

İndirgenme Yolu

Oksijen kaybedip hidrojen kazanır → **indirgenme**

Dekarboksilasyon Yolu

CO2 atarak kimliğini değiştirir → **dekarboksilasyon**



Elektronik Yapı: sp^2 Hibritleşmesi

Merkezdeki karbon, sp^2 hibritleşmesiyle 120 derecelik açılarla düzlemsel bir geometri oluşturur

Düzlemsellik

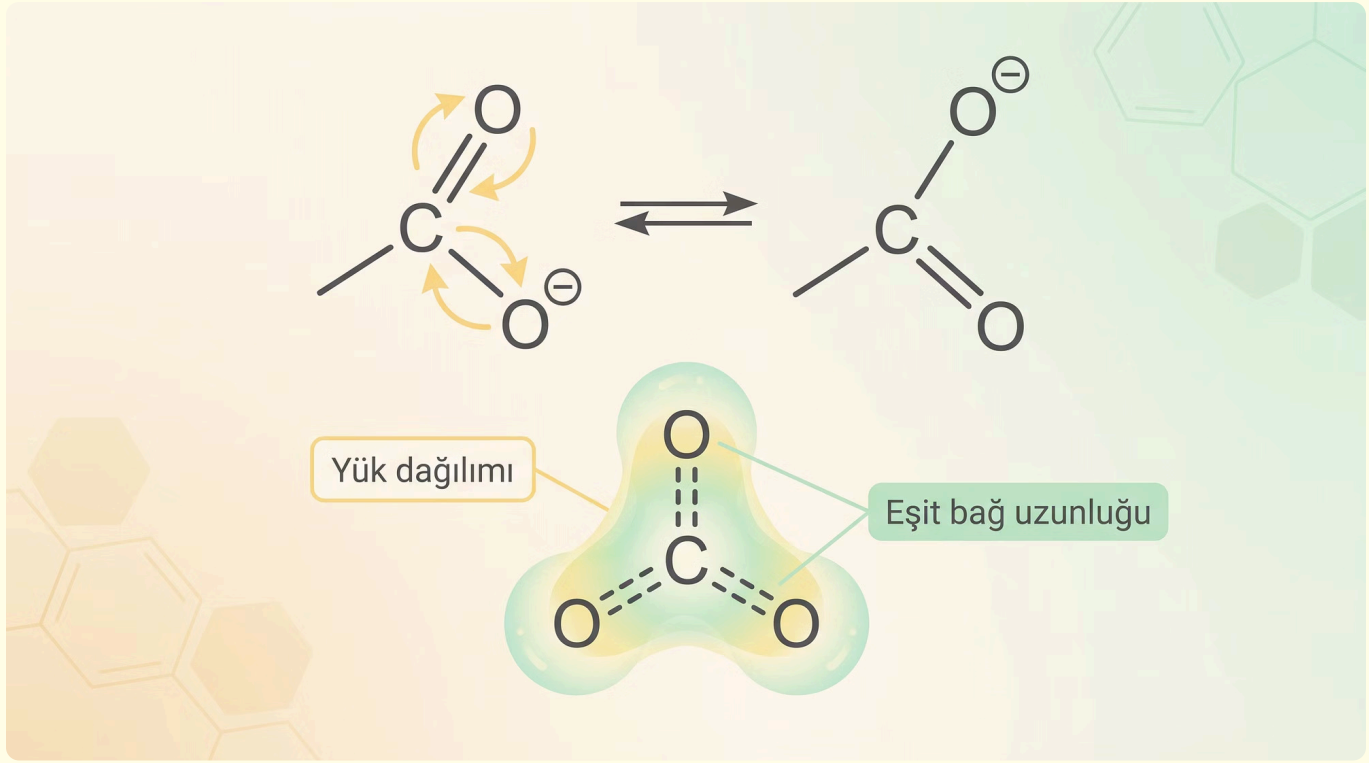
Oksijen üzerindeki elektron çiftlerinin pi (π) sistemiyle etkileşmesine olanak tanır

Delokalizasyon

Elektronlar tek bir atoma hapsolmaz; molekül üzerine yayılır

Kararlılık ve İşlevsellik

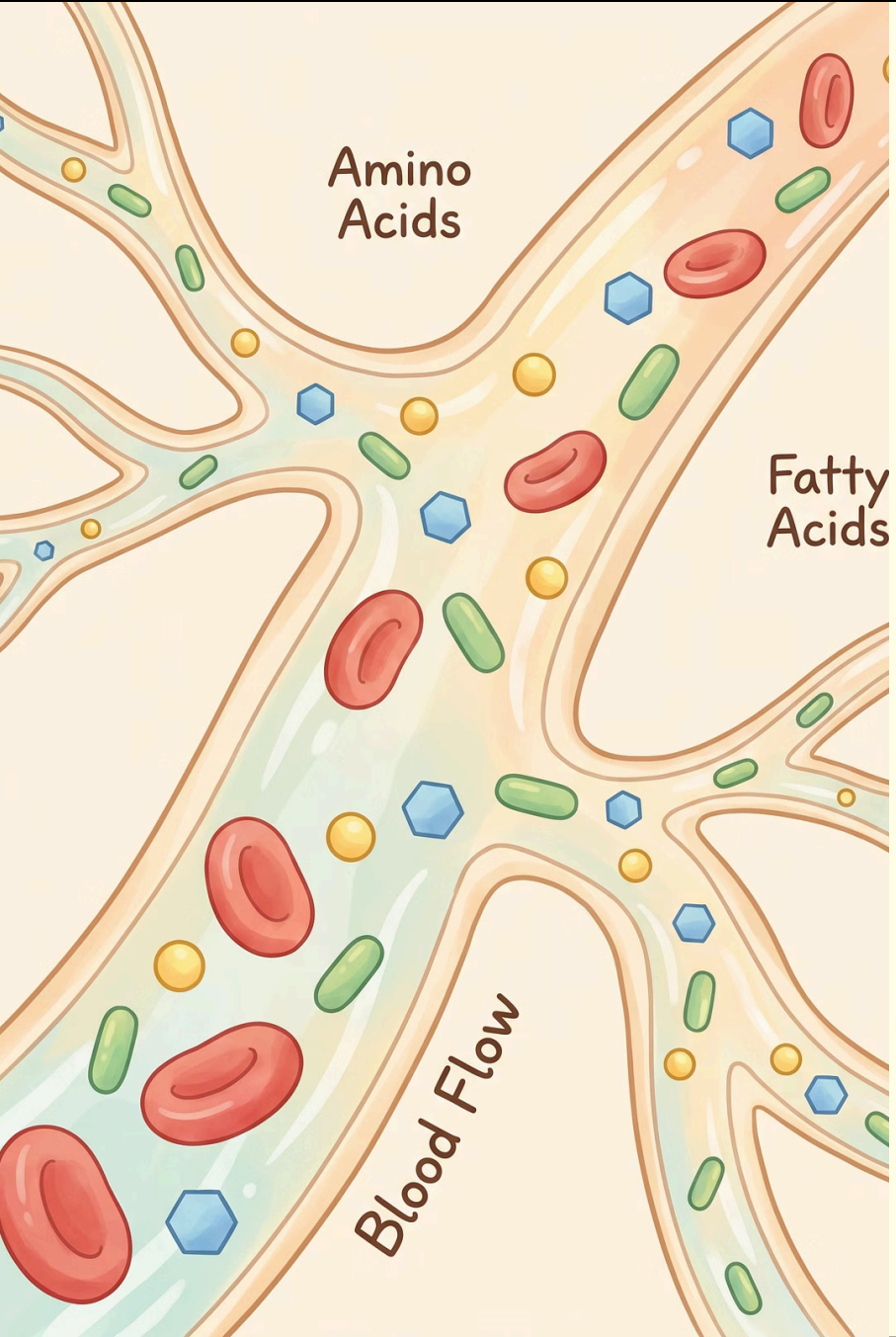
Bu elektronik yapı, molekülün kararlılığını ve işlevselliğini belirler



Rezonans Kararlılığı: Adil Yük Paylaşımı

Karboksilik asitler sulu ortamda iyonlaşarak karboksilat anyonu ($R\text{-}COO^-$) oluştururlar

- Negatif yük tek bir oksijene yüklenmez; iki oksijen arasında **eşit paylaştırılır**
- X-ışını kristalografisi: her iki C-O bağı da eşit uzunluktadır — ikisi de **"bir buçuk" bağ karakterindedir**
- Bu yük adaleti, moleküle derin bir kararlılık **(sükunet)** kazandırır



Rezonansın Biyolojik Anlamı

Bu elektronik denge, yalnızca kimyasal bir zariflik değil; yaşamın sürmesi için zorunlu bir koşuldur

İyonlaşma

Karboksilat iyonlaşamasaydı → suda çözünemezdi

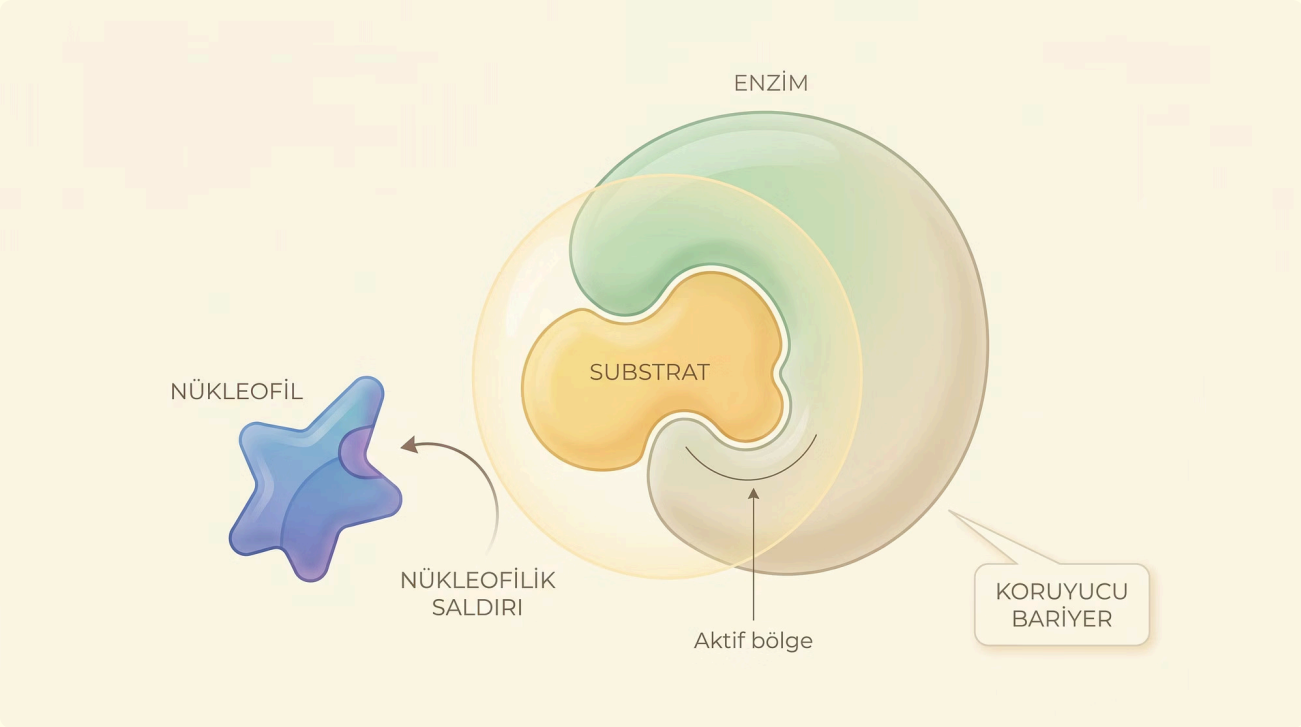
Taşınma

Suda çözünemeyen moleküller → kanda taşınamazdı

Yapı Taşları

Amino asitlerden yağ asitlerine kadar her yapı taşı, bu hassas dengeye bağlıdır

> Elektronların bu dansı, kanımızın akışkanlığından hücrelerimizin beslenmesine kadar her fonksiyonun temelini oluşturur.



Reaktivite Bariyeri: Biyolojik Emniyet Kilidi

Karboksilik asitler, aldehit ve ketonlara kıyasla nükleofilik saldırılara çok daha dirençlidir

Elektronik Doygunluk

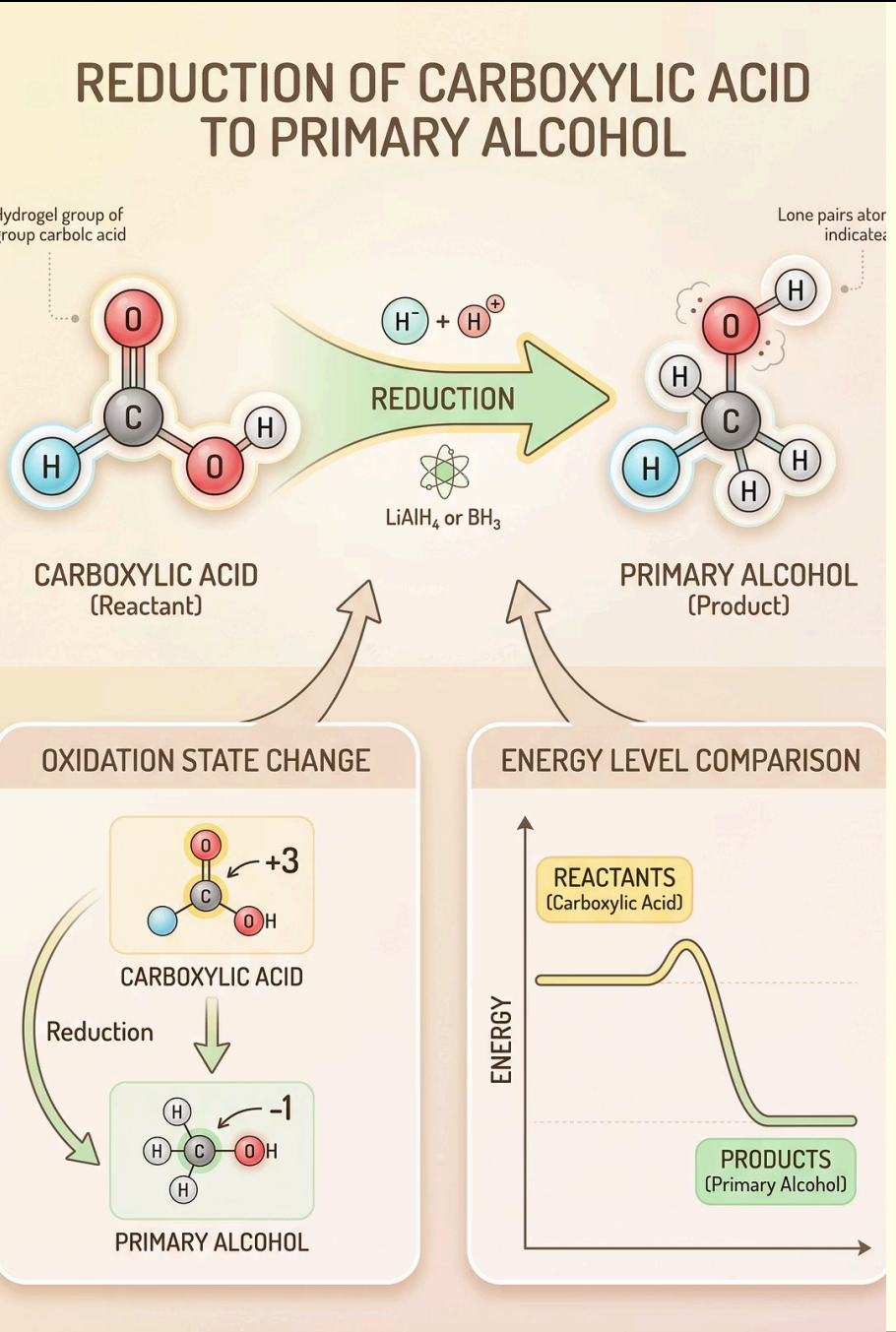
Yanındaki oksijen atomu rezonansla karbonil karbonunun elektron açlığını giderir → molekül **"tok" kalır**

Hücresel Koruma

Hücreler NADH gibi indirgeyici moleküllerle doludur; bu bariyer olmasaydı yapı taşları rastgele bozunurdu

Yetkili Geçiş

Bariyer yalnızca **"yetkili" enzimler** veya güçlü laboratuvar reaktifleriyle aşılır



İndirgenme Nedir?

Karboksilik asidin (R-COOH) birincil alkole ($R\text{-}CH_2OH$) dönüşümü

Oksidasyon Basamağı

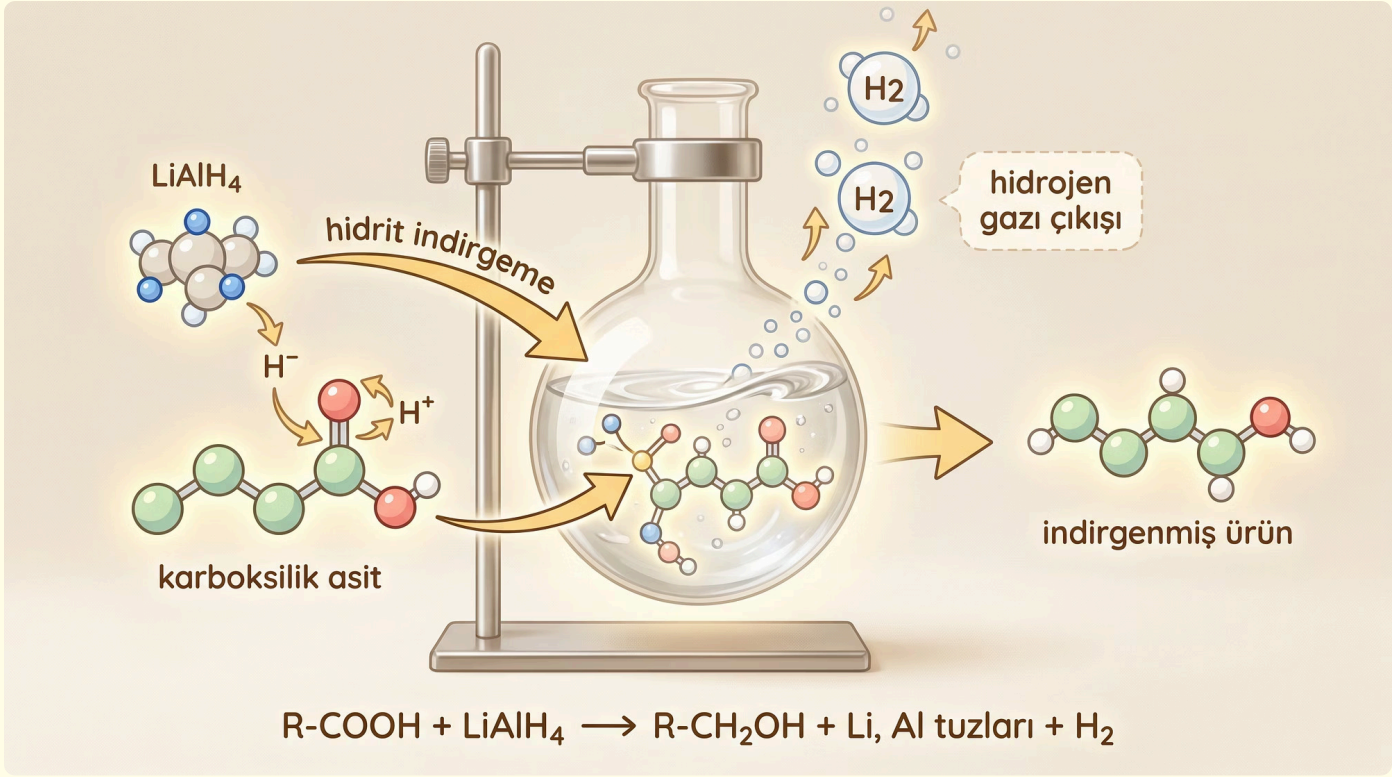
Oksidasyon basamağı düşer, enerji artar

Enerji Gereksinimi

Zahmetli ve enerji gerektiren bir süreçtir

İki Yaklaşım

Laboratuvarda iki farklı yaklaşımla gerçekleştirilir: **kaba kuvvet** ve **hassas seçicilik**



LiAlH4: Kaba Kuvvetin Temsilcisi

Lityum Alüminyum Hidrür (LiAlH4), organik sentezin **"balyozu"** olarak nitelendirilebilir

01

Güçlü Hidrür Kaynağı

Tüm karbonil gruplarını ayırt etmeksizin indirger

02

Proton Koparma

Önce asidin protonunu koparır → şiddetli H_2 gazı çıkışı gözlemlenir

03

Tam İndirgeme

Oluşan ara ürün (aldehit) anında yakalanır ve alkole kadar indirgenir — tepkimeyi orta basamakta durdurmak imkânsızdır

$LiAlH_4$'ün Bedeli: Seçicilik Eksikliği

Bu güç, bir kısıtlamayla birlikte gelir

Hedef Dışı Müdahale

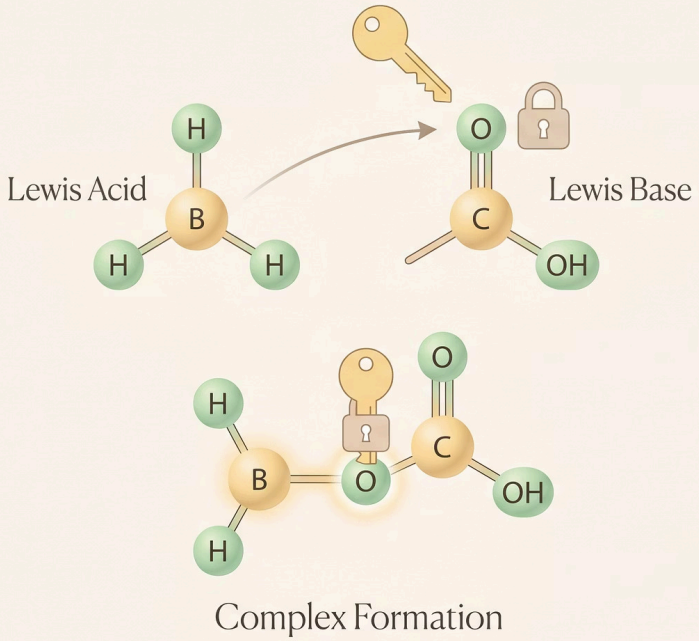
Molekül üzerindeki diğer hassas gruplar da indirgenir

Sentez Karmaşıklığı

Hedef dışı müdahale, sentez sürecini karmaşıklaştırır

Kör Kuvvet

Molekülün işlevini değil, yalnızca elektron yoğunluğunu "gören" bir kuvvetin işleyişine benzer



Boran (BH_3): Hassas Anahtar

Boran, karmaşık bir molekülde keton veya ester olsa bile öncelikle karboksilik asit grubunu seçer

Lewis Asidi Yapısı

Sırrı: bor atomunun **boş p-orbitali** (Lewis asidi yapısı)

Uyumlu Kompleks

Asidin karbonil oksijeni bu elektron açlığını tam doyurur → uyumlu kompleks oluşur

İç Düzenlenim

Molekül içi hidrür transferi dışarıdan zorlamayla değil, kendi iç düzenlenimesiyle gerçekleşir — **anahtar kilide tam oturur gibi**

Gizli Boran Katalizi

Son yıllarda (2020-2025) yapılan araştırmalar, bu mekanizmada şaşırtıcı bir gerçeği ortaya koymuştur

Asıl İş Gören

"Katalizörlü" sanılan birçok hidroborasyon tepkimesinde asıl işi yapanın, bozunarak açığa çıkan **serbest BH3** olduğu anlaşılmıştır

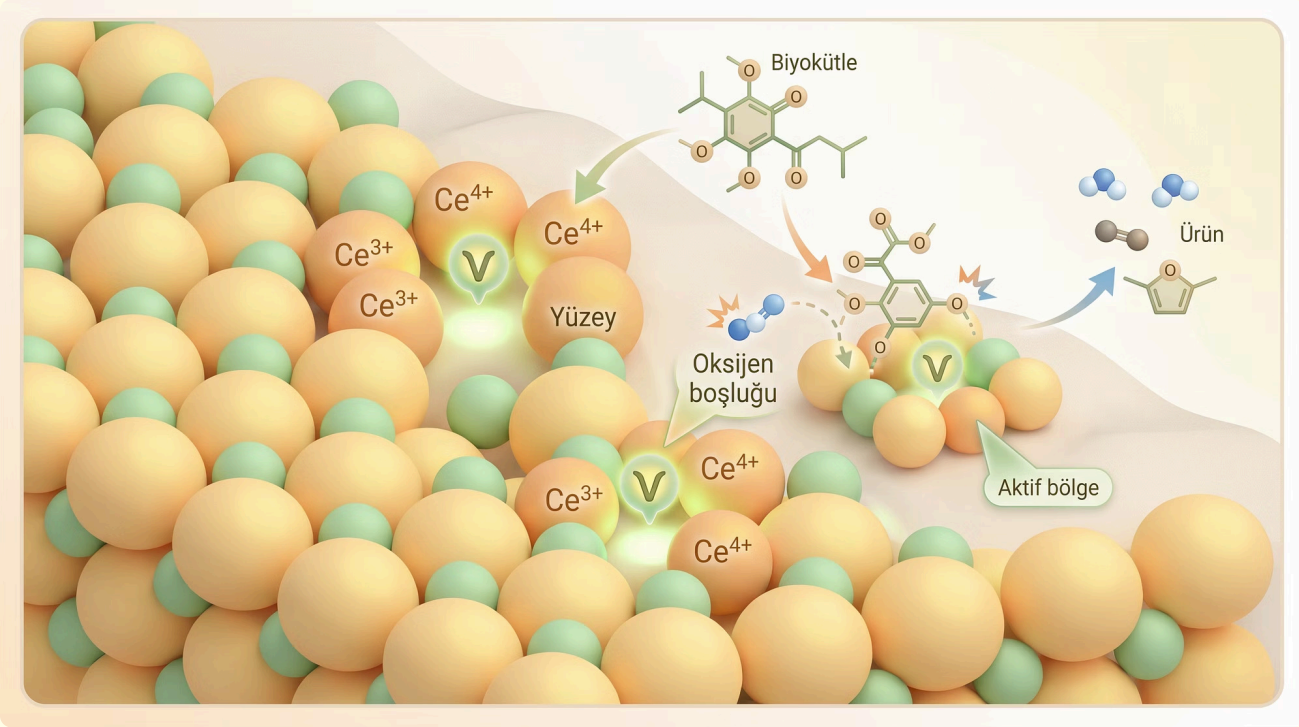
Adlandırma

Bu fenomen **Gizli Boran Katalizi** (Hidden Borane Catalysis) olarak adlandırılmıştır

Tespit Yöntemi

TMEDA testi gibi gelişmiş analiz yöntemleriyle ancak yeni fark edilebilmiştir

> Sebeplere (katalizörlere) atfedilen etki yanıltıcı olabilir; asıl iş gören, perdenin arkasında saklı olabilir.



Endüstriyel İndirgenme: Oksijen Boşlukları

Biyokütleden elde edilen karboksilik asitleri yakıta dönüştürmek için heterojen katalizörler kullanılır

01

Aktif Merkezler

Seryum Oksit (CeO_2) yüzeyindeki **oksijen boşlukları** (oxygen vacancies), tepkimenin gerçekleştiği aktif merkezlerdir

02

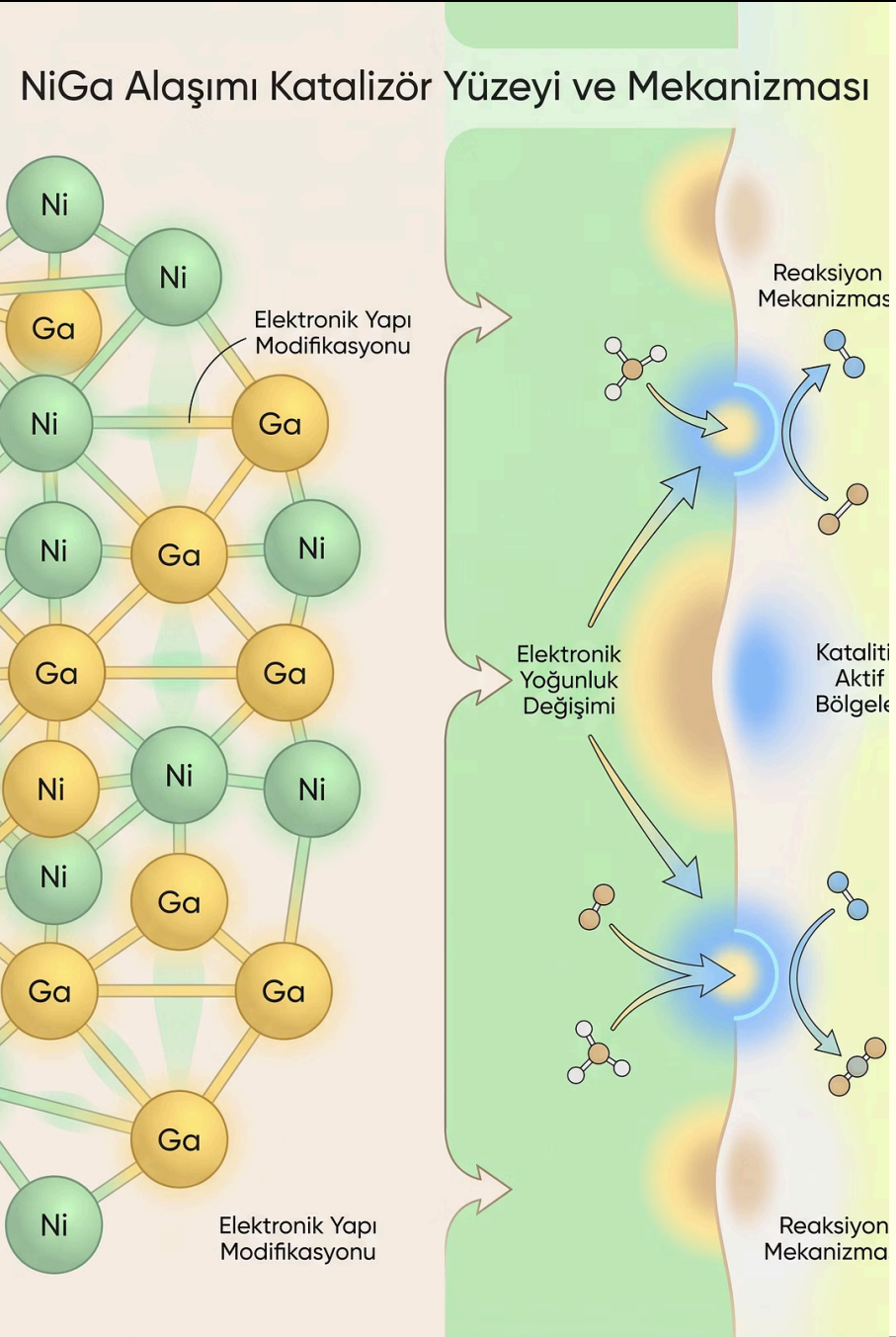
Moleküler Yerleşim

Asit molekülü bu boşluklara yerleşir, gerilir ve bağları zayıflar; ortamdaki H_2 oksijeni koparır

03

Tasarımsal Kusur

Bu boşluklar bir kusur değil, tepkime için bırakılmış birer **"kapı"** işlevi görür



Nikel-Galyum Alaşımları

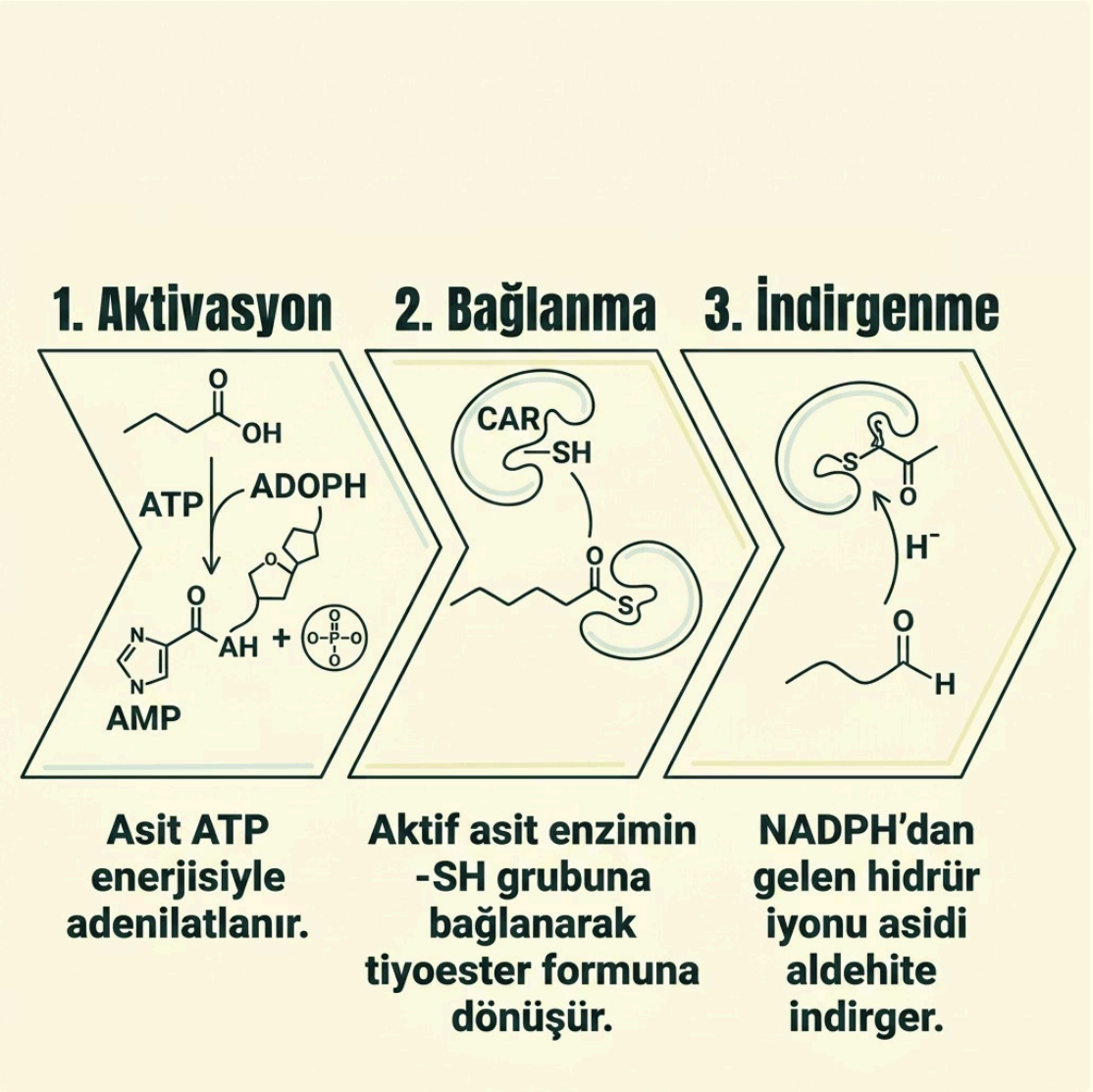
Endüstriyel dönüşümde kullanılan diğer bir hassas sistemdir

Elektronik Modifikasyon

Galyum atomları, Nikel'in elektronik yapısını değiştirerek molekülün yüzeye çok sıkı yapışmasını **(zehirlenmeyi)** önler

Görev Paylaşımı

Atomlar arası bu görev paylaşımı, verimli ve sürdürülebilir dönüşümü mümkün kılar



Biyolojik İndirgenme: CAR Enzimleri

Hücreler yüksek sıcaklık veya tehlikeli kimyasallar kullanamaz; bu işi **Karboksilik Asit Redüktaz (CAR)** enzimleri üstlenir Üç adımlı ve koordineli bir süreç işletilir:

01

Aktivasyon

Asit, ATP enerjisiyle "adenilatlanarak" aktif hale getirilir

02

Bağlanma

Aktif asit, enzimin -SH grubuna bağlanarak tiyoester formuna dönüşür

03

İndirgenme

NADPH'dan gelen hidrür iyonu asidi aldehite indirger

CAR Enziminin Güncel Uygulaması

2025 yılında yayımlanan çalışma, bu biyolojik sistemi teknolojiye transfer etmiştir

Sistem Entegrasyonu

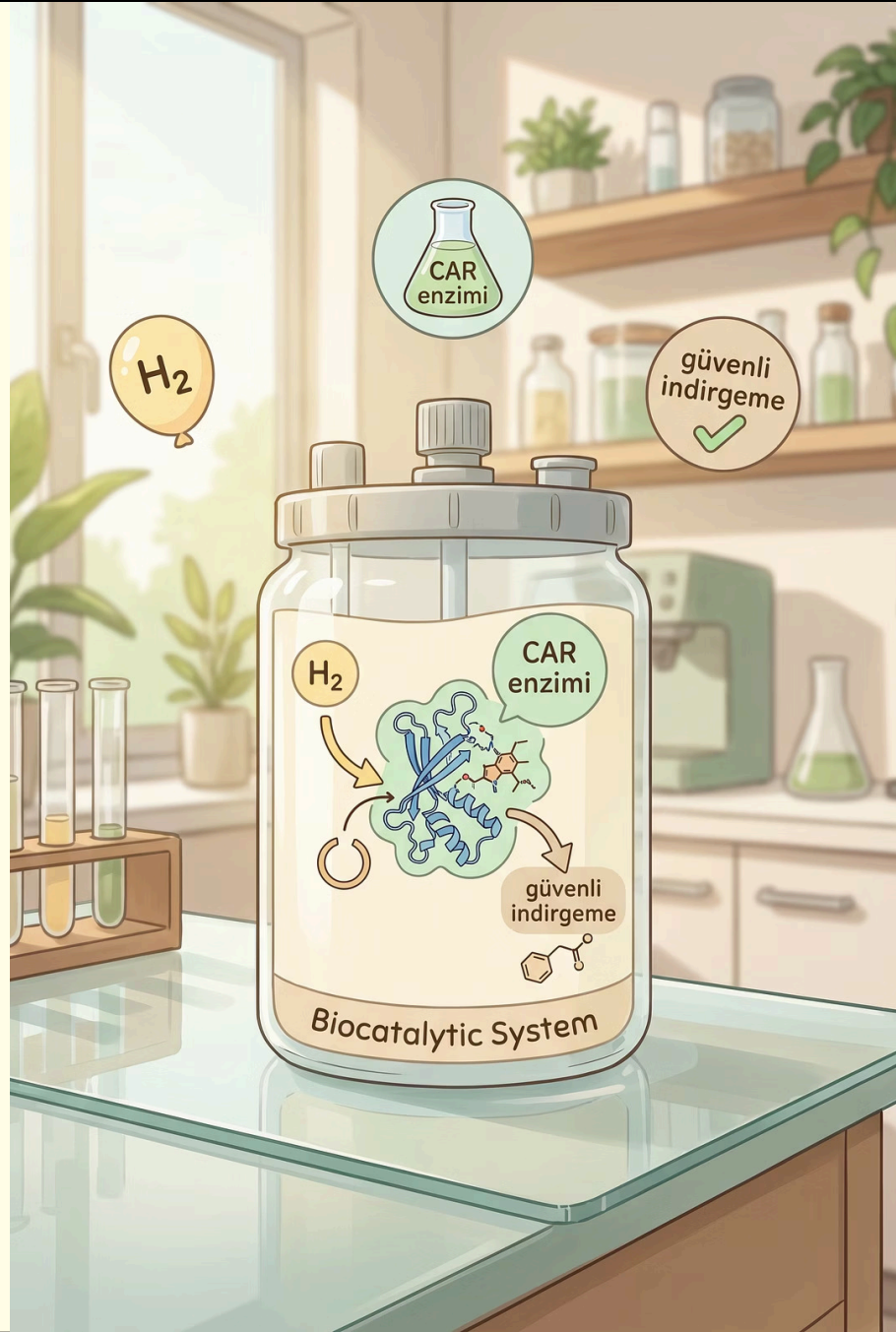
CAR enzimleri, moleküler H_2 ile çalışan biyokatalitik sistemlere entegre edildi

Güvenli Koşullar

Patlama riski olmayan koşullarda karboksilik asitler alkollere dönüştürüldü

Verimlilik

Verimlilik **%89'a ulaştı** – doğadaki "temiz indirgeyicinin" enzimlerin güvenli ellerinde nasıl işe koşulduğunun en güncel kanıtıdır



Dekarboksilasyon Nedir?

$R\text{-}COOH \rightarrow R\text{-}H + CO_2$

Yalnızca bir bağın kopması değil; molekülün kimliğinin tümüyle değişmesidir

Asidik Kimlik Kaybı

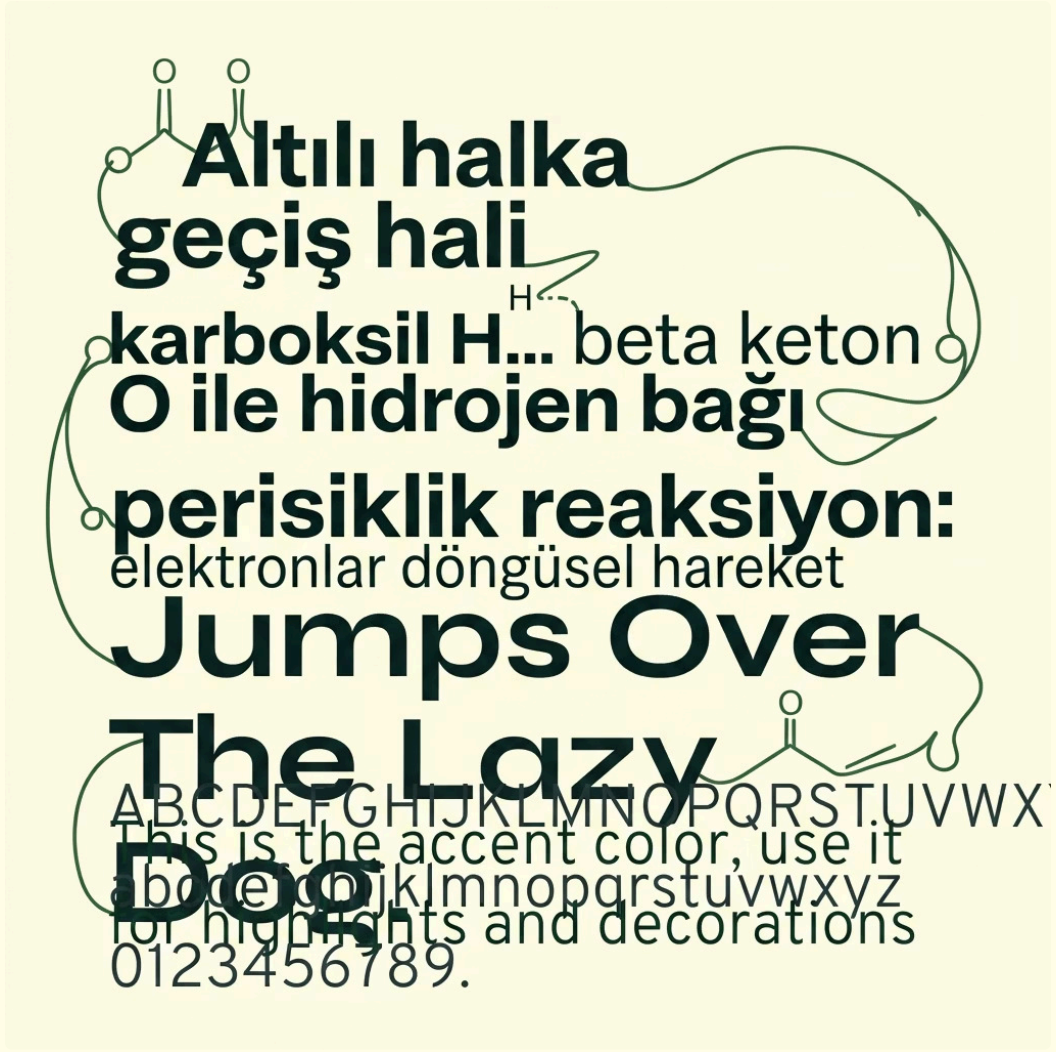
Asitlik kaybolur, molekül nötrleşir

Çözünürlük Değişimi

Suda çözünen yapı yağda çözünür hale gelir

İşlevsel Dönüşüm

Bir besin maddesi bir sinyalciye dönüşebilir



Beta-Keto Asitler: Altılı Halka Mekanizması

Normal bir yağ asidi ısıya dayanıklıdır; ancak beta konumuna bir keton grubu eklenmesi her şeyi değiştirir

Sadece iki atom ötedeki bir oksijen, bütün molekülün davranışını belirleyen elektronik bir kaldıraç işlevi görür.

01

Halka Oluşumu

Isıyla molekül kıvrılır; karboksil grubundaki H, beta konumundaki keton oksijeniyle geçici hidrojen bağı kurar

02

Perisiklik Reaksiyon

Elektronlar halka üzerinde döngüsel hareket yapar ve CO_2 ayrılır

03

Enol → Keton

Geriye kalan enol yapısı hemen kararlı ketona dönüşür

Kolbe Elektrolizi ve Hofer-Moest Tepkimesi

Elektrik akımıyla gerçekleştirilen dekarboksilasyon, organik sentezde güçlü bir araçtır

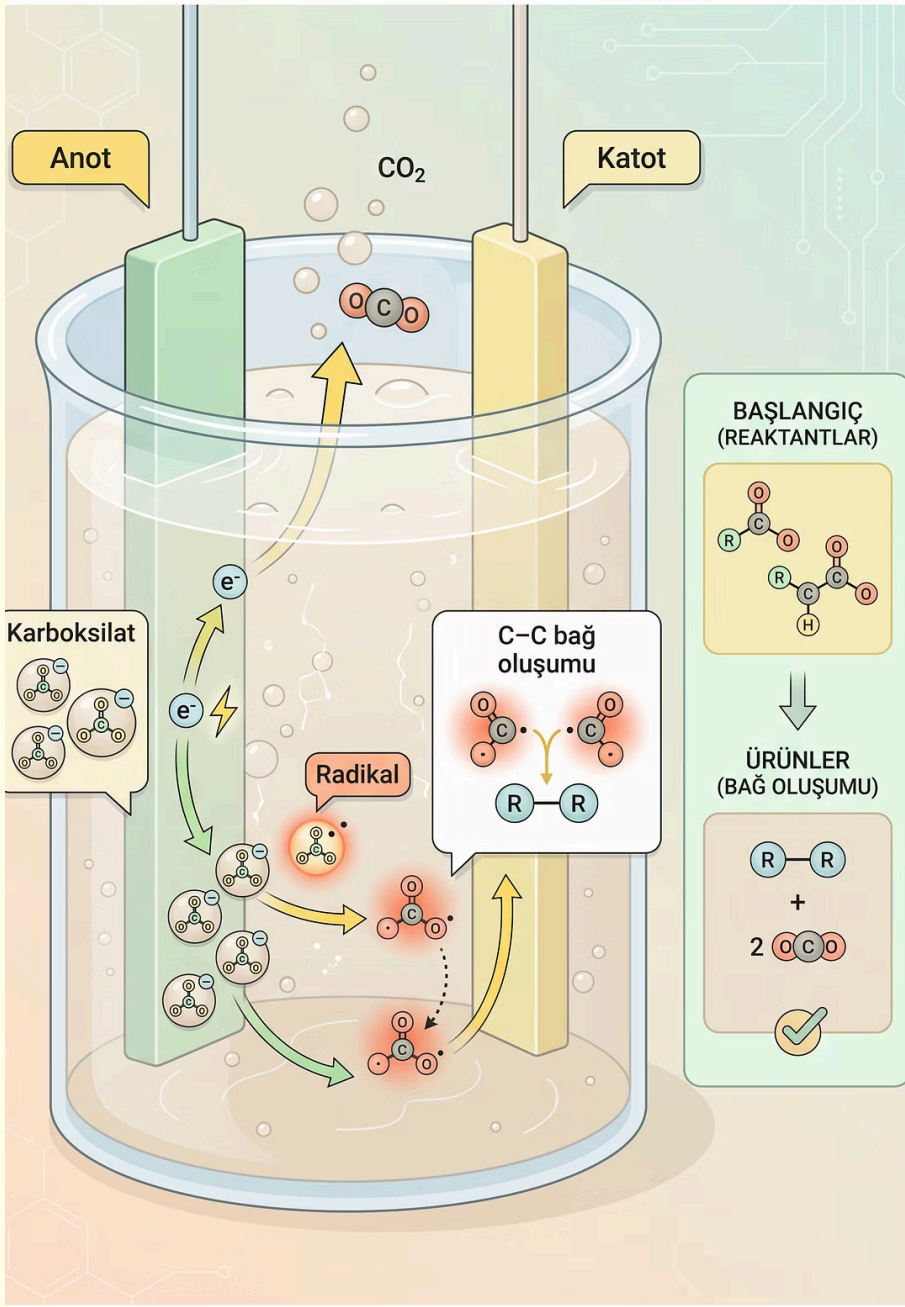
Kolbe Elektrolizi

Karboksilat anyonu anotta elektron kaybeder → radikal oluşur → CO_2 atılır → alkil radikalleri birleşip yeni **C-C bağları** kurar

Hofer-Moest Tepkimesi

Grafit elektrot kullanıldığında radikal bir elektron daha vererek karbokatyona dönüşür → suyla tepkimeye girip **alkol oluşturur**

Her iki yöntem de ilaç ve amino asit sentezinde "late-stage functionalization" için kullanılır



OMPDC: 78 Milyon Yılı 18 Milisaniyeye İndirmek

DNA ve RNA yapı taşlarının sentezinde görev alan OMPDC enzimi, biyolojinin en çarpıcı hız rekoru sahibidir

78M

Yıl

Enzim olmadan tepkimenin yarı ömrü: yaklaşık 78 milyon yıl

18ms

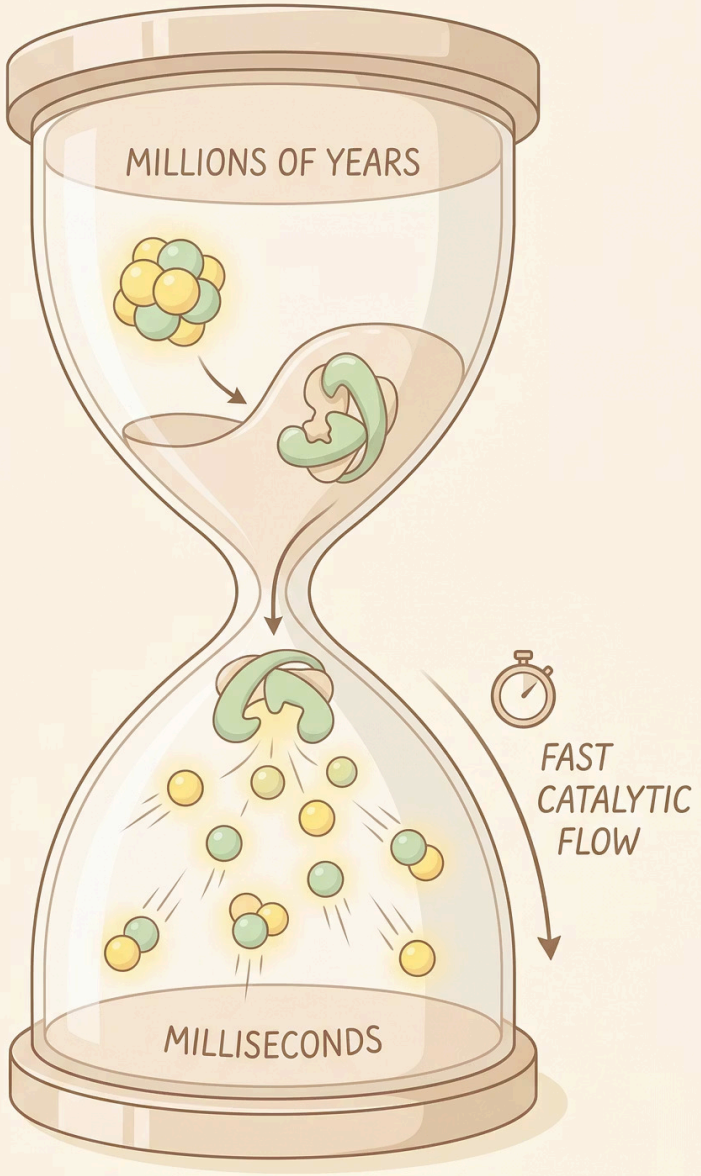
Milisaniye

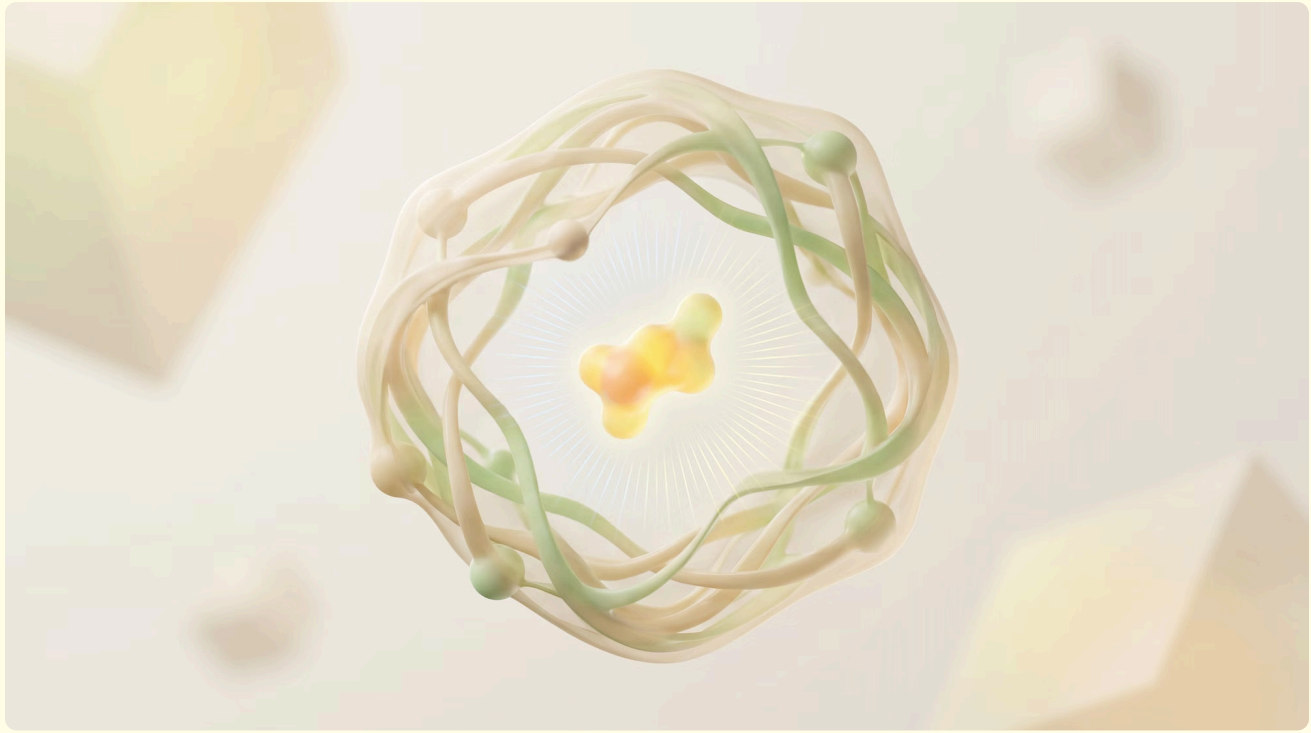
OMPDC devreye girdiğinde gerçekleşen süre

10^{17}

Kat Hızlanma

100 katrilyon kat hız artışı





Circe Etkisi: Zamanı Büken Mekanizma

Bu olağanüstü hızlanma, **"Circe Etkisi"** adı verilen mekanizmayla açıklanmaktadır

01

Hidrofobik Hapis

Enzim, substratı katı ve hidrofobik bir cebe hapseder

02

Elektrostatik Gerilim

Aktif bölgedeki Aspartat ve Lizin amino asitleri, substrat üzerinde elektrostatik gerilim oluşturur

03

Geçiş Hali Stabilizasyonu

Molekülün en kararsız hali (geçiş hali), enzim tarafından mükemmel biçimde stabilize edilir ve dönüşüm milisaniyeler içinde gerçekleşir

Tad1 Enzimi: Asidik Ortamın Uzmanı

2025 yılında tanıtılan *Ustilago maydis* mantarındaki Tad1 enzimi, asidik koşullarda verimli çalışacak biçimde tasarlanmıştır

Arg360 Kıskacı

Aktif merkezindeki **Arginin-360 (Arg360)**, substratı (trans-akonitati) kıskaç gibi tutarak elektronları hapseder

Konformasyonel Dans

Enzim, büyük bir yapısal değişim geçirerek substratı uygun pozisyona getirir

Çevresel Uyum

Tepkimenin asidik ortamda hızlanması ve proton transferiyle eş güdümlü yürümesi, her çevresel koşul için özel moleküler makinelerin tasarlandığını kanıtlar

FAP Enzimleri: Işıkla Gelen Ayrılış

Yağ Asidi Fotodekarboksilaz (FAP) enzimleri, ışığı madde dönüşümünde kullanır

Biyolojik Sistem

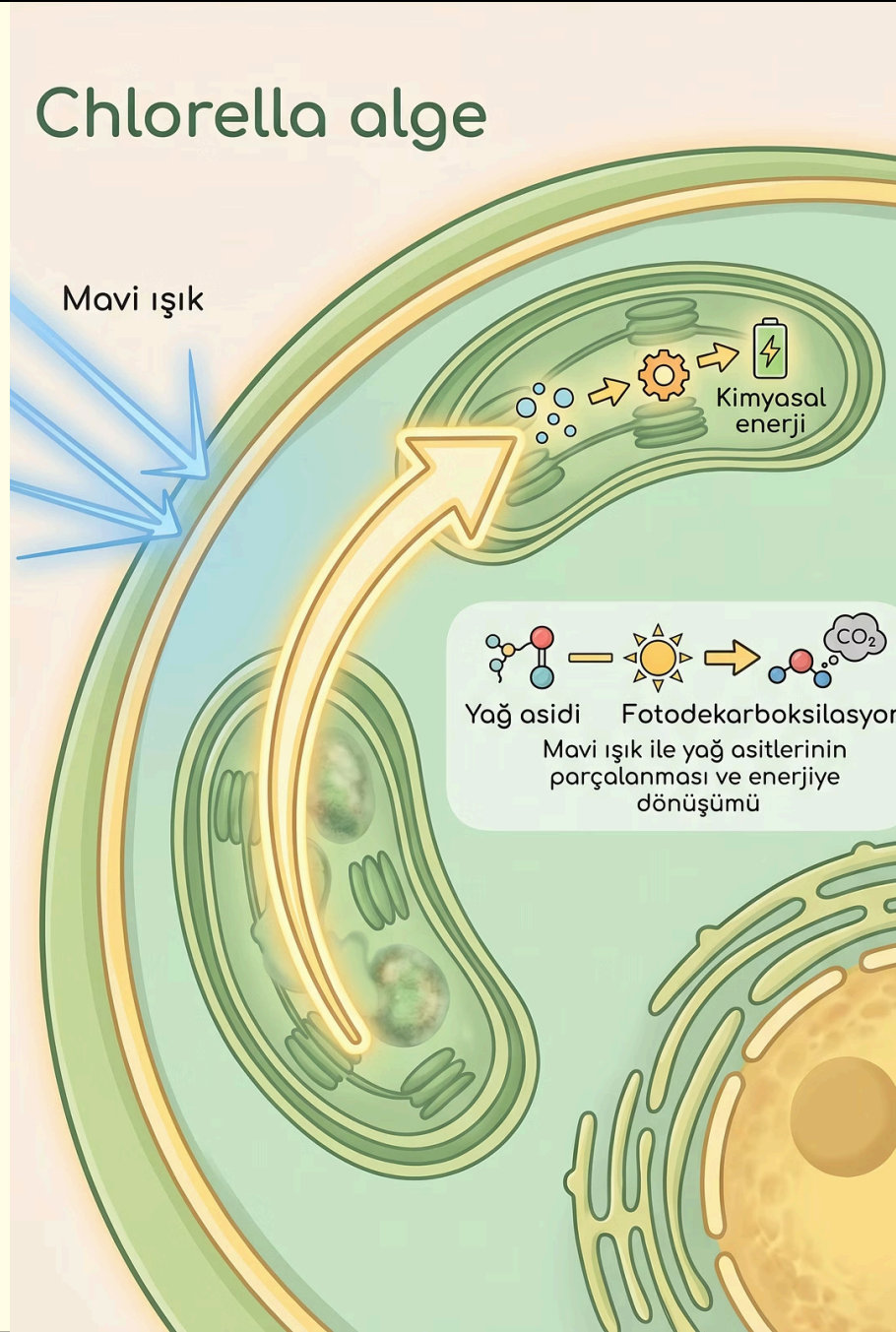
Mikroskobik alglerdeki (örn. *Chlorella variabilis*) bu enzim, mavi ışığı yakalayarak yağ asitlerini hidrokarbonlara dönüştürür

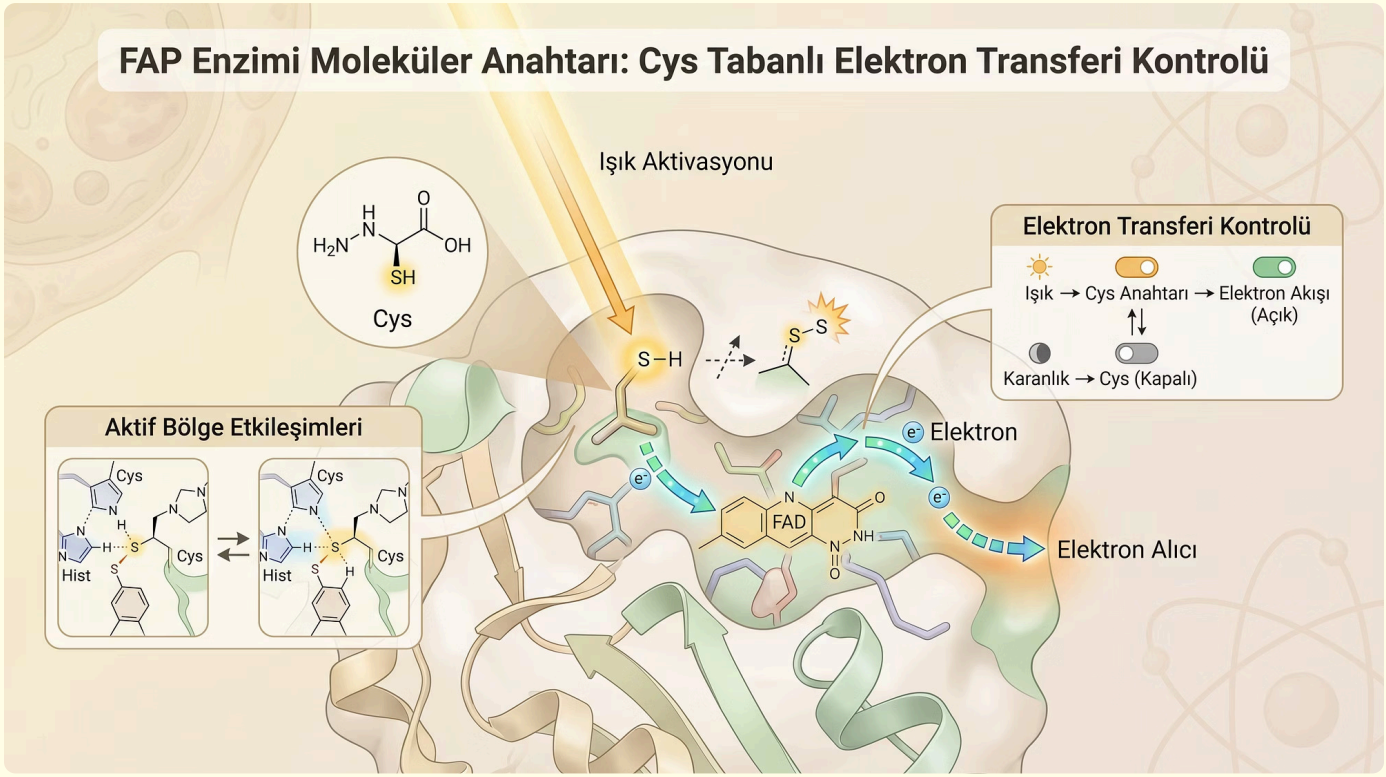
Kuantum Verimi

Kuantum verimi **%80'in üzerindedir** – insan yapımı güneş panellerinin (%20-25) çok ötesinde

Ultra-Hız

FAD kofaktörü ışığı alır; saniyenin milyarda biri içinde CO_2 kopar





FAP'ın Kritik Anahtarı: Sistein-432

Bu ultra-hızlı sürecin kontrolü tek bir amino asit kalıntısına emanet edilmiştir

Moleküler Anahtar

Aktif bölgedeki **Sistein (Cys432)**, elektron transferini düzenleyen kritik "anahtar" görevindedir

Biyokimyasal İz

Enzim içindeki "kırmızıya kaymış" ara ürün, bu kontrolün biyokimyasal izini taşır

Işığın Dönüşümü

Işık, bu tasarım sayesinde salt bir aydınlatma aracı değil; kimyasal bağları kesen **hassas bir cerrahi alete** dönüşür

Glutamat → GABA: Beynin Gaz ve Fren Dengesi

Glutamat Dekarboksilaz (GAD) enzimi, beynin uyarıcı molekülünü frenleyici moleküle dönüştürür

Glutamat

Beynin ana uyarıcısı; öğrenme ve hafızayı yönetir

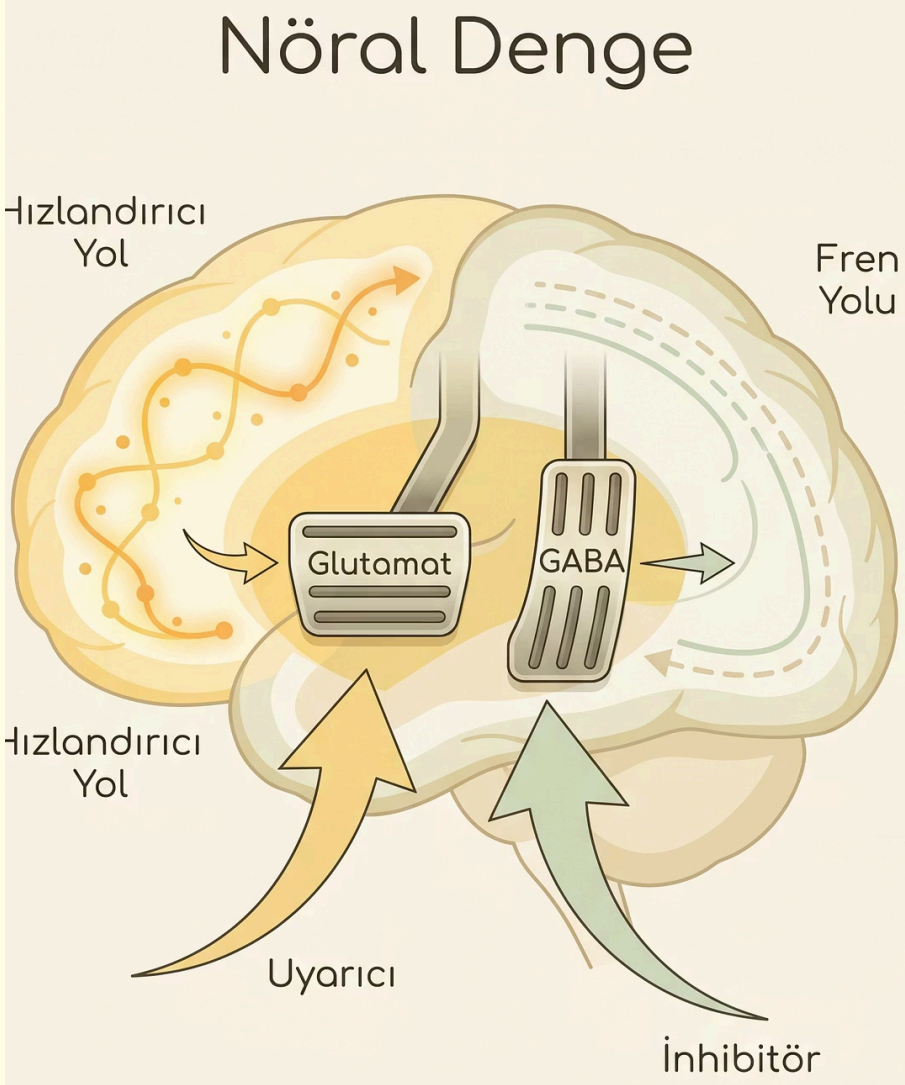
GAD Enzimi + CO_2

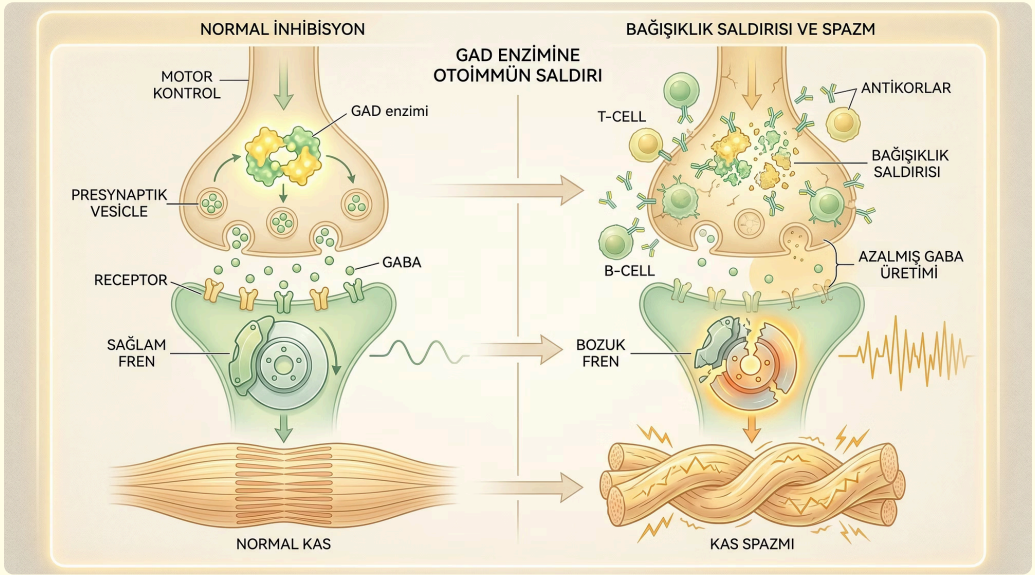
Glutamat → GAD enzimi → GABA + CO_2

GABA

Beynin ana frenleyicisi; sinirsel aktiviteyi yatıştırır

> Yalnızca bir CO_2 molekülünün (bir karbon, iki oksijen atomu) ayrılması, biyolojik "gaz pedalını" "fren pedalına" dönüştürmektedir.





GAD Bozukluğu: Katı Kişi Sendromu

GAD enzimi hedef alındığında fren mekanizması çöker

01

Otoimmün Saldırı

Bağışıklık sistemi GAD'a karşı yanlışlıkla saldırı başlatırsa (otoimmün tepki) GABA üretimi düşer

02

Klinik Sonuç

Sonuç: **Katı Kişi Sendromu** (Stiff-Person Syndrome) — kontrolsüz kasılmalar ve spazmlar

03

İzoform Önemi

GAD65 ve GAD67 izoformlarının hassas çalışması, zihinsel ve bedensel sağlığımızın temel güvencelerinden biridir

Histidin → Histamin: Tourette Sendromu Bağlantısı

Histidin Dekarboksilaz (HDC) enzimi, zararsız bir amino asidi güçlü bir sinyalciye dönüştürür

Histamin'in Rolleri

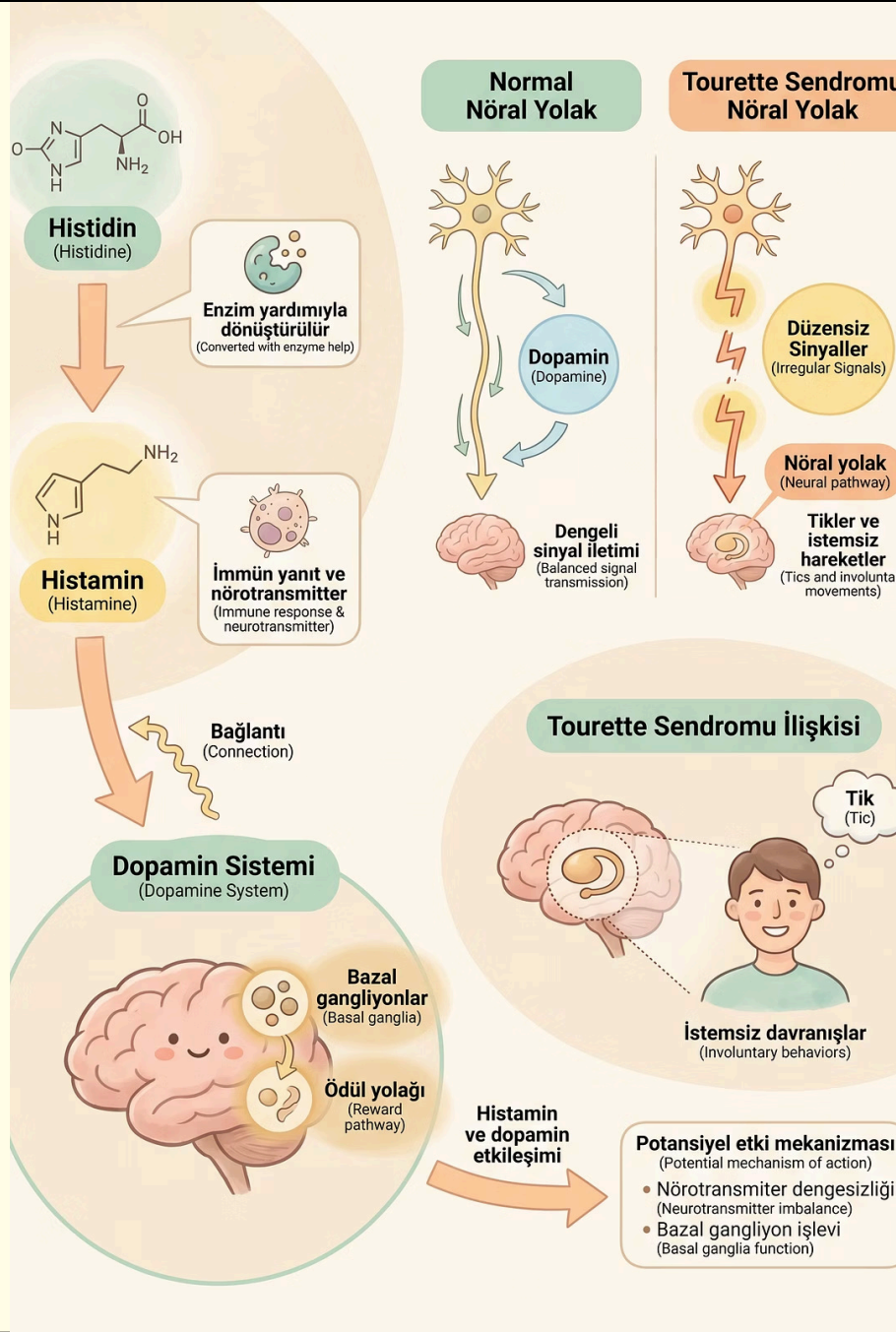
Histidin → Histamin: bağışıklık alarm zili, mide asidi tetikleyicisi, beyin uyanıklık düzenleyicisi

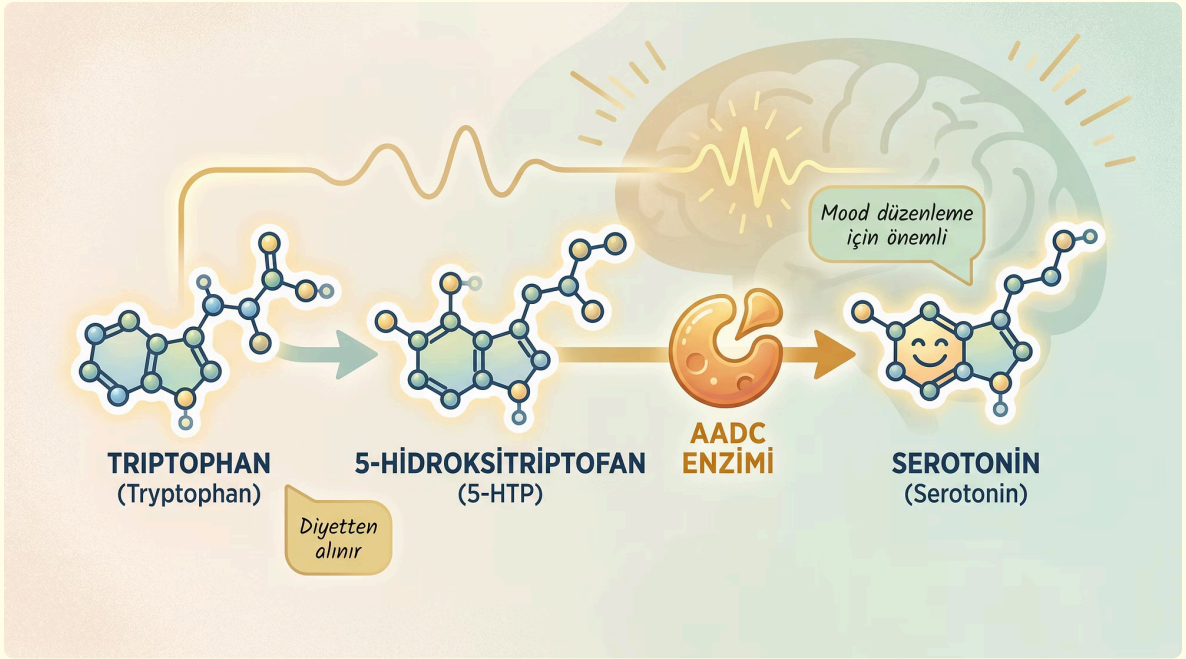
HDC Mutasyonu

HDC genindeki mutasyonlar → beyinde histamin düşer → dopaminerjik sistem aşırı çalışır

Klinik Tablo

Sonuç: istemsiz hareketler ve sesler (tikler) — **Tourette Sendromu**





Triptofan → Serotonin: Mutluluğun Kimyası

Aromatik L-Amino Asit Dekarboksilaz (AADC) enzimi bu dönüşümün kilit basamağını yönetir

01

Hidroksilasyon

Triptofan önce hidroksillenir

02

Dekarboksilasyon

Ardından AADC tarafından dekarboksile edilerek serotonine dönüşür

03

Serotonin'in İşlevi

Serotonin: ruh hali, uyku, iştah ve ağrı algısını düzenler

04

Klinik Önemi

Bu basamaktaki aksaklık depresyon, anksiyete ve uyku bozukluklarının temelini oluşturur

Dersin Sentezi: Atomlar Arasındaki Nizam

Bu iki temel dönüşüm — indirgenme ve dekarboksilasyon — birlikte okunduğunda ortaya çıkan tablo şudur:

Bariyerler bir engel değil, kalkan

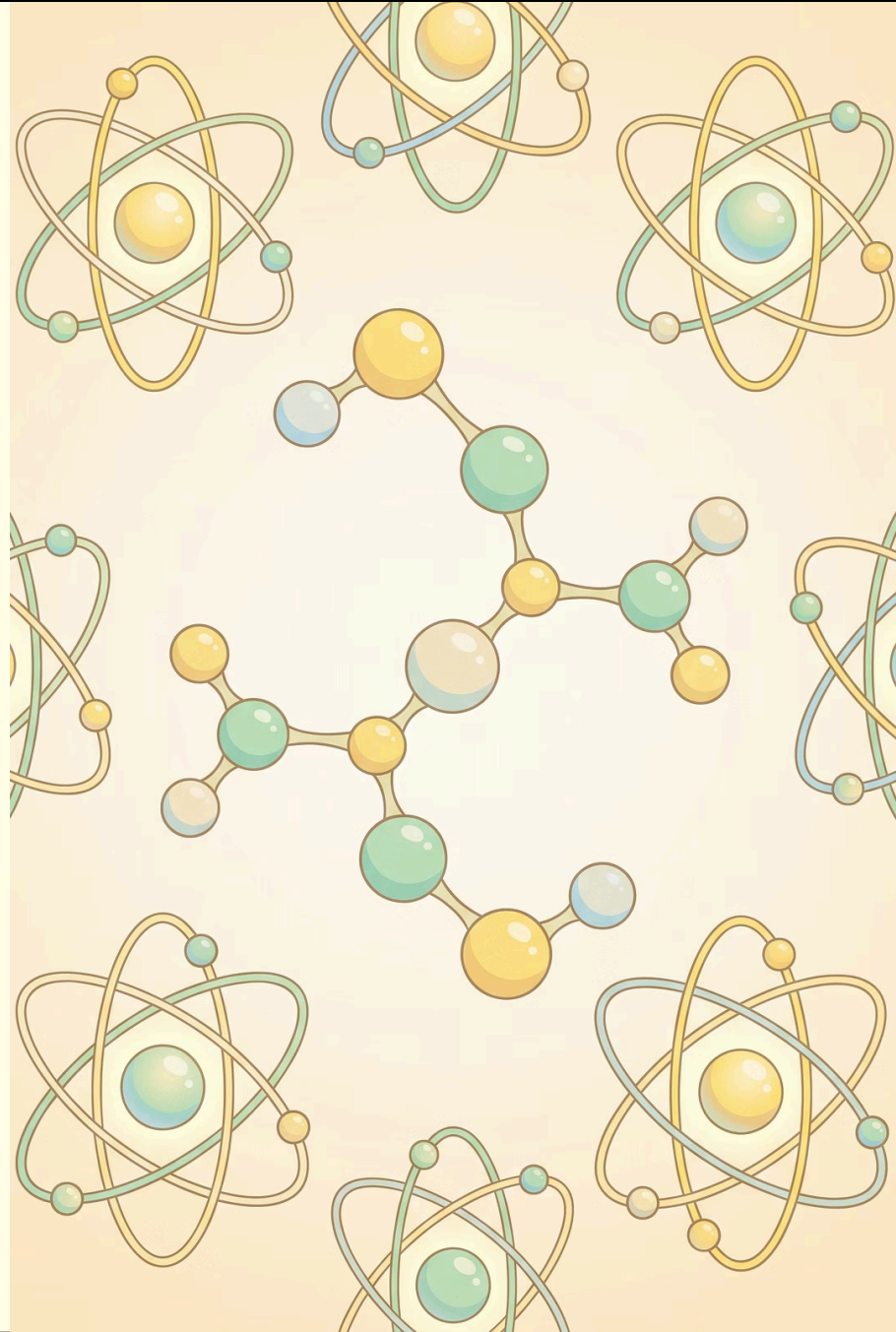
Karboksilik asitlerin yüksek aktivasyon enerjisi, vücut bütünlüğünü koruyan bir zırhtır

Seçicilik tesadüf değil, adres

Boran'ın ya da enzimlerin milyonlarca molekül arasından yalnızca hedefini bulması, her molekülün sistemde bir "adresi" ve görevi olduğunu gösterir

Görünmeyen failler

Gizli Boran Katalizi'nde olduğu gibi, sebeplere atfedilen etki yanıltıcı olabilir; asıl iş gören perdenin arkasında olabilir

OMPDC'nin zaman bükümü

78 milyon yıllık süreci 18 milisaniyeye indiren bir sistem, ilim, irade ve kudret sahibi bir tasarımın işaret taşıdır